

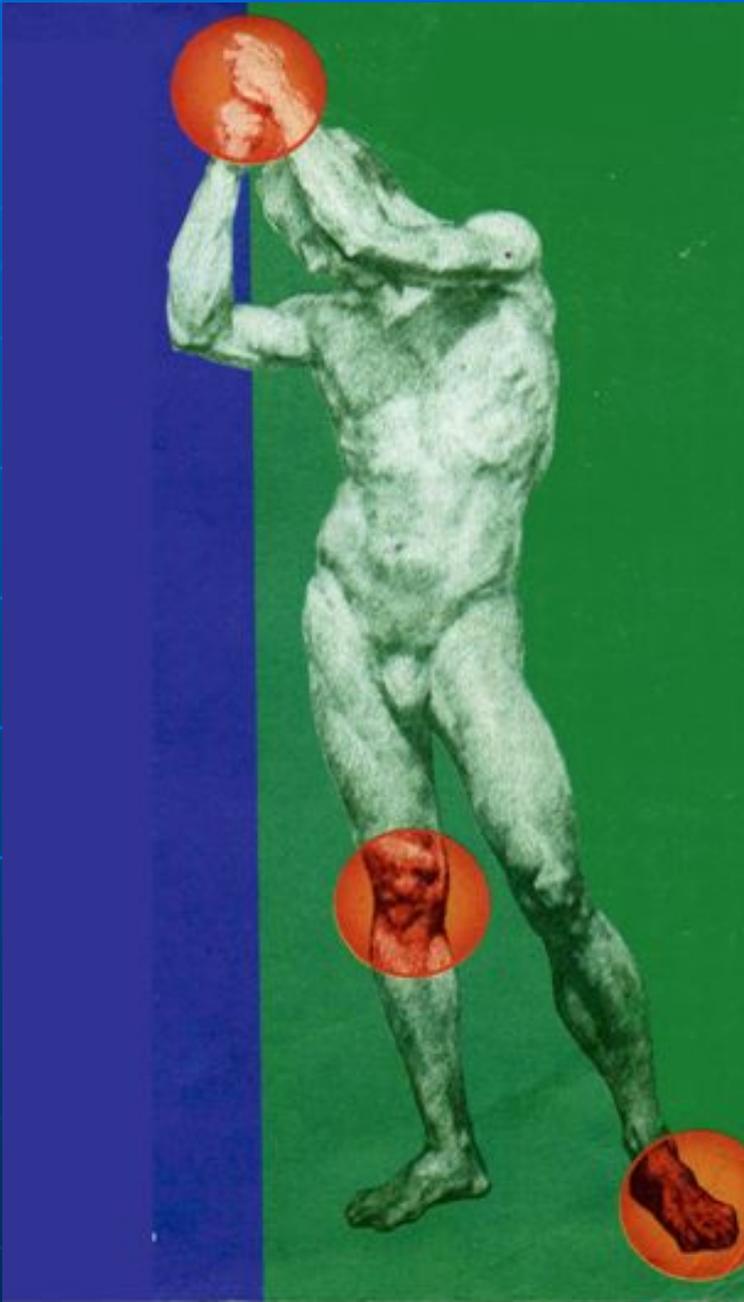
Л е к ц и я

«Ревматоидный артрит. Принципы диагностики и лечения»

Кафедра факультетской терапии
ТГМА
Воробьев С.А.

«Болезнь не может приспособливаться
к знаниям врача»

Парацельс



О п р е д е л е н и е

Р е в м а т о и д н ы й а р т р и т (Р А) –
*хроническое системное аутоиммунное
заболевание соединительной ткани с
преимущественным поражением периферических
(синовиальных) суставов, в первую очередь
кистей и стоп, по типу симметричного эрозивно-
деструктивного полиартрита.*

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

- *Ревматоидный артрит (РА)* – самое распространенное аутоиммунное заболевание
- *РА* – страдает 1-2% взрослых независимо от климатических условий проживания и расы
- *РА* – неизлечимое и неуклонно прогрессирующее заболевание
- Современное лечение *РА* представляет собой трудную задачу, позволяет добиться ремиссии заболевания, однако часто имеет побочные эффекты
- Длительное течение *РА*, несмотря на терапию, приводит к тяжелым осложнениям и инвалидности (по разным данным у 5-20% больных)

ЭТИОЛОГИЯ

- ❖ до конца не выяснена. Указывают на В-гемолитический стрептококк, *Proteus mirabilis* и вирусную инфекцию (Эпштейн –Барр и др.)

Факторы риска

Немодифицируемые:

Пол: женщины

Возраст: 30 – 50 лет

Носительство антигена HLA-DR 4 и антигенов HLA-DR

Конституция: (-) риск:

светлые глаза

трихоз средних фаланг пальцев

(+) риск:

карие глаза

приросшая мочка уха

Модифицируемые:

Частое переохлаждение

Регулярные интенсивные физические нагрузки

Многочисленные микротравмы суставов

Провоцирующие факторы

Психоэмоциональный стресс

Инфекции

Переохлаждение

Патогенез (лейденовская модель)



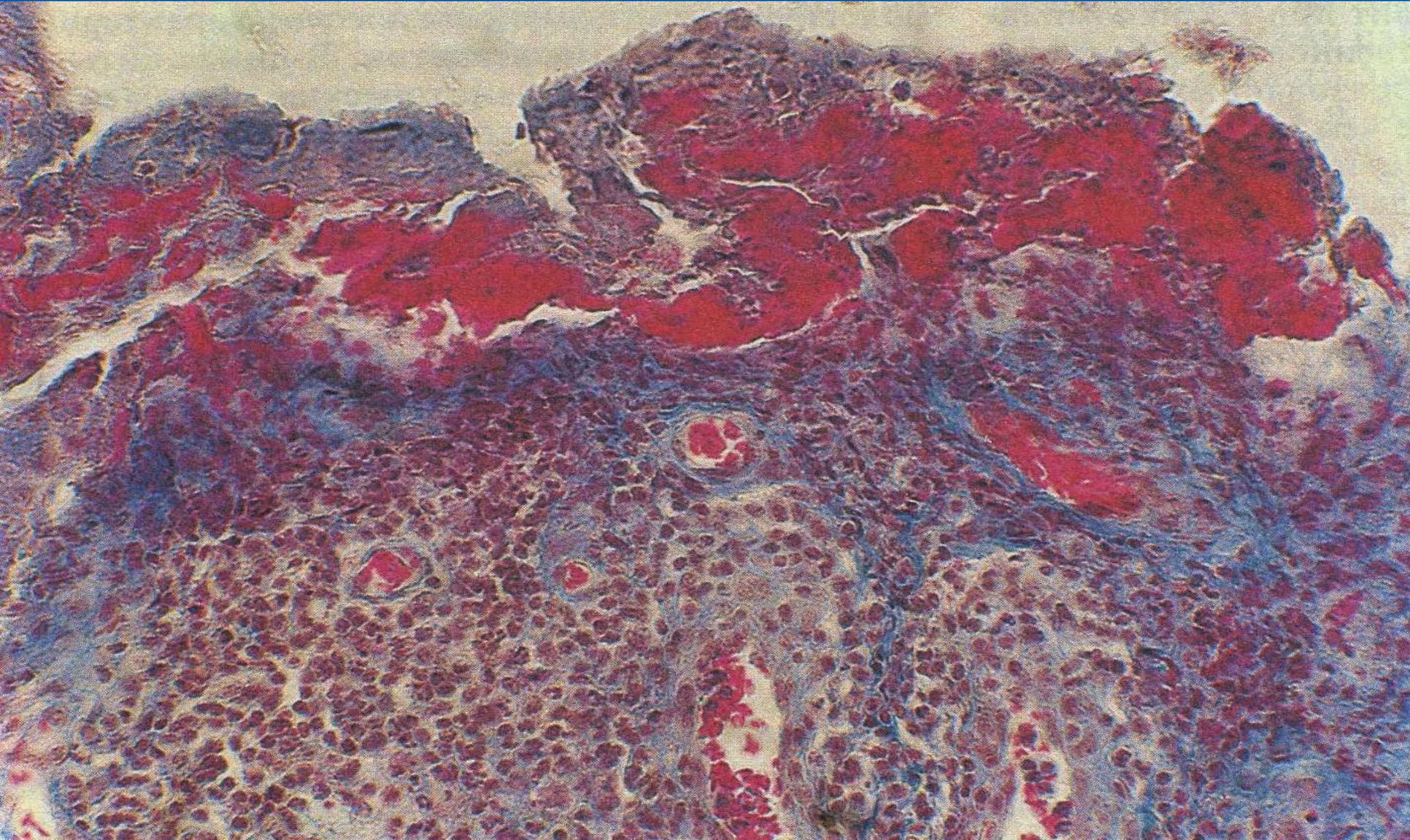
Патогенез

1. Банальное воспаление
2. Инфильтрация синовиальной оболочки клетками воспаления (гранулоциты, лейкоциты, лимфоциты)
3. Нарушение элиминации эффекторных клеток, хронизация воспаления, изменение антигенной структуры синовиальной оболочки, БАВ
4. Иммунопатологические нарушения (ревматоидный фактор, АЦЦП (антитела к цитрулинированным пептидам, циркулирующие иммунные комплексы). БАВ (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6)
5. Нарушения пролиферации синовиальной оболочки
6. Безудержный подобный рост синовиальной оболочки, подобный опухолевому, образование паннуса, приводящий к деструкции хряща.

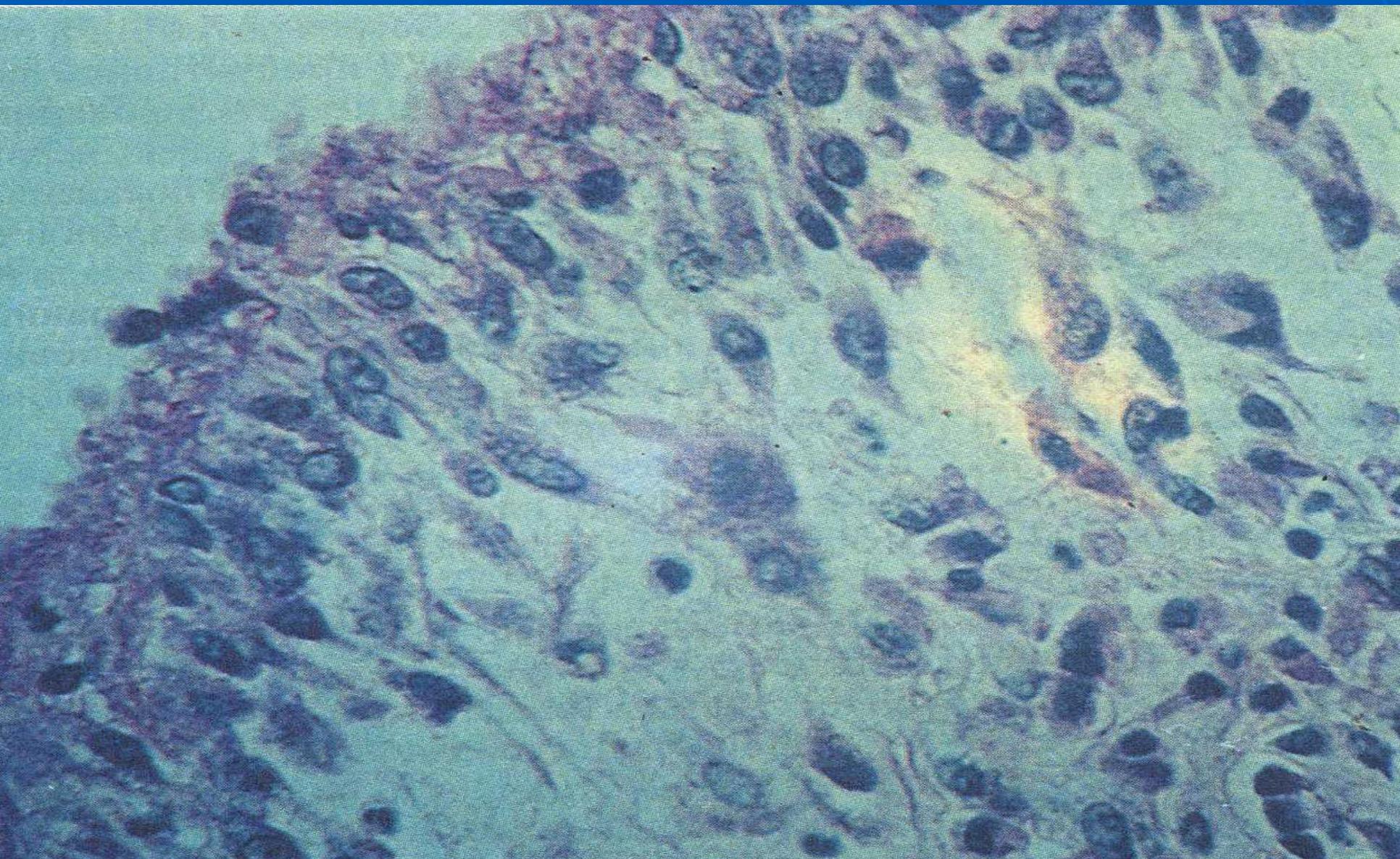
Патогенез

1. Банальное воспаление
2. Инфильтрация синовиальной оболочки клетками воспаления (гранулоциты, лейкоциты, лимфоциты)
3. Нарушение элиминации эффекторных клеток, хронизация воспаления, изменение антигенной структуры синовиальной оболочки, БАВ
4. Иммунопатологические нарушения (ревматоидный фактор, АЦЦП (антитела к цитрулинированным пептидам, циркулирующие иммунные комплексы). БАВ (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6)
5. Нарушения пролиферации синовиальной оболочки
6. Безудержный подобный рост синовиальной оболочки, подобный опухолевому, образование паннуса, приводящий к деструкции хряща.

- Ревматоидный артрит. Синовиальная оболочка. Диффузная клеточная инфильтрация глубоких слоев. На поверхности некротизированных синовиоцитов отложение молодого фибрина (окрашен в красный цвет) и старого фибрина (окрашен в синий цвет). Коллагеновые волокна окрашены в голубой цвет. Окраска по Пикро – Маллори x 250



Ревматоидный артрит. Синовиальная оболочка. Проплиферация синовиоцитов с формированием «частокола». Окраска гематоксилин-эозином x 400



Клинические проявления за болевания

■ Поражение суставов

- *Плечевые, локтевые, лучезапястные, челюстно-височные, шейные, пястно-фаланговые, проксимальные фаланговые, реже дистальные фаланговые, коленные, голеностопные, плюснефаланговые*
- *Симметричный артрит, дефигурация, деформация суставов*
- *Утренняя скованность*
- *Боли в суставах*
- *Ограничение движения в суставах*

■ Внесуставные проявления

**Поздняя стадия заболевания
и у носителей HLA-DR 4**

Клиника РА

Суставной синдром:

- Утренняя скованность
- Артралгии
- Дефигурация
- Деформация сустава
- Нарушение функции

Ревматоидная кисть:

- Симметричное поражение
- Ульнарная девиация
- Деформация проксимальных фаланговых суставов
- Атрофия межостных мышц

Рис. 1. Отклонение кисти в сторону локтевой кости (кисть в виде плавника моржа), подвывихи пястно-фаланговых суставов, синовит, амиотрофия



Рис. 2. Деформация в форме “шеи лебедя”.



Рис. 4. Ревматоидный артрит. Деформация пальцев кисти по типу «пуговичной петли»



Недифференцируемый ранний артрит

- Утренняя скованность более – 30 мин.
- Стойкий артрит 1-3 суставов
- Симптом сжатия кисти
- Наличие антител к цитрулинированному пептиду (АЦЦП)

70% ревматоидный артрит

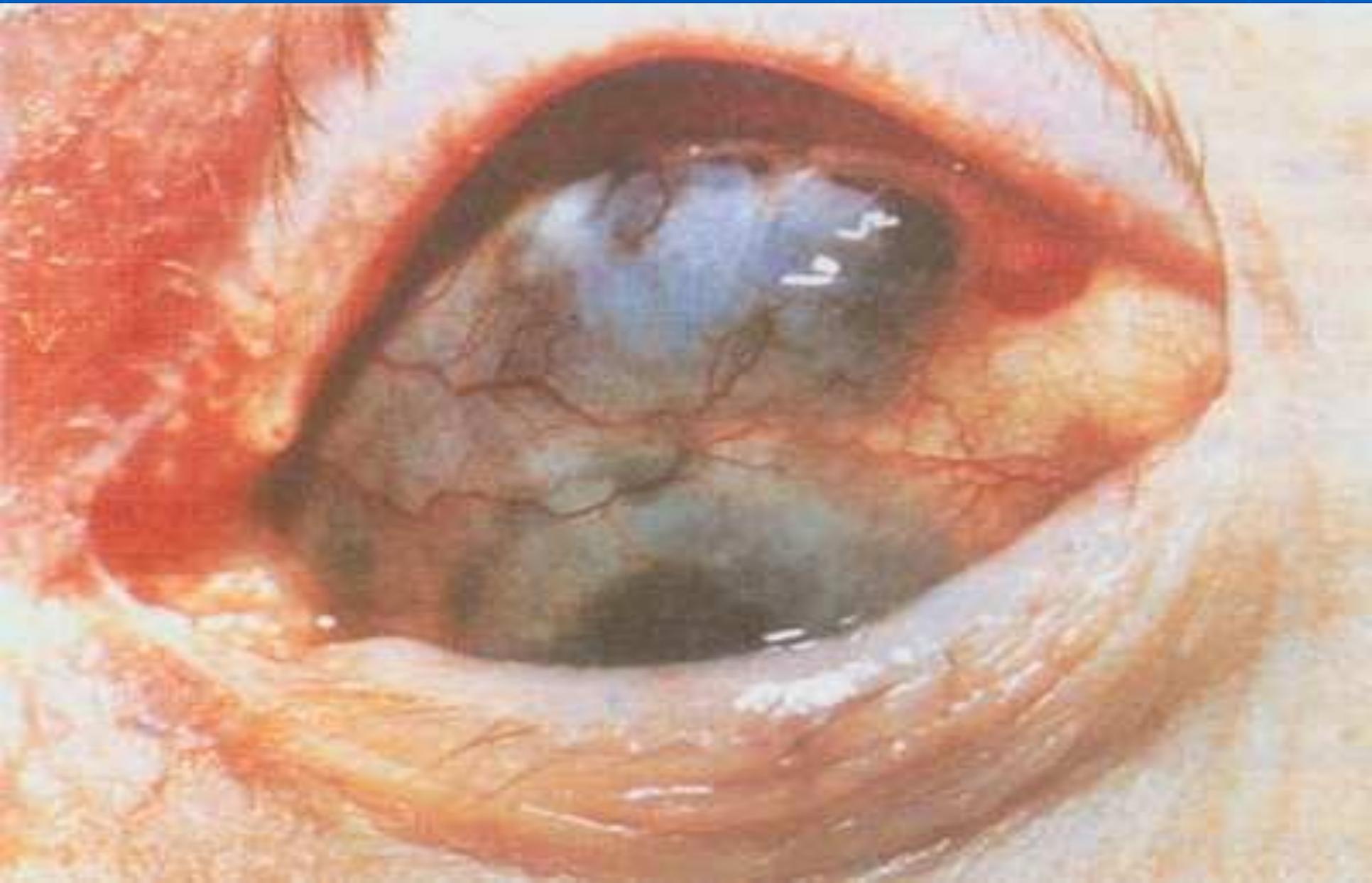
Внесуставные проявления ревматоидного артрита

- **Кожа**
 - кожный васкулит - экхимозы
 - дигитальный артериит
 - гиперпигментация кожных покровов
- **Поражение мышц**
 - атрофия
 - очаговый миозит
- **Ревматоидные узелки**
- **Лимфоаденопатия** – у 18% больных (особенно синдром Фелти)
- **Поражение легких и плевры**
 - сухой или выпотный плеврит
 - диффузный интерстициальный фиброз
 - фиброзирующий альвеолит
 - облитерирующий бронхиолит
- **Поражение сердца**
 - перикардит
 - эндокардит
 - коронарный артериит, гранулематозный аортит
- **Поражение почек**
 - ревматоидный мембранозный и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит
 - амилоидоз
- **Поражение глаз**
 - эписклерит, склерит
- **Поражение периферической нервной системы**
 - периферическая ишемическая невропатия
- **Васкулит**
- **Синдром Фелти** (нейтропения, спленомегалия, гепатомегалия, тяжелые поражения суставов, внесуставные проявления)
- **Болезнь Стилла взрослых** – рецидивирующая гектическая лихорадка, артрит, макулопапулезная сыпь

Рис. 3. Подкожные ревматоидные узелки в области локтевого сустава



Рис. 5. Склерит при РА



Лабораторная диагностика

■ Тесты для дифференциальной диагностики РА:

- Ревматоидный фактор
- Латекс-тест
- Антитела к миелопероксидазе нейтрофилов
- Антинуклеарные антитела
- LE-клетки
- Антитела к цитрулинированному пептиду

■ Тесты для определения активности РА:

- Клинический анализ крови: ↑ СОЭ, лейкопения, анемия, тромбоцитоз
 - С – реактивный белок
 - Фибриноген
- Повышение

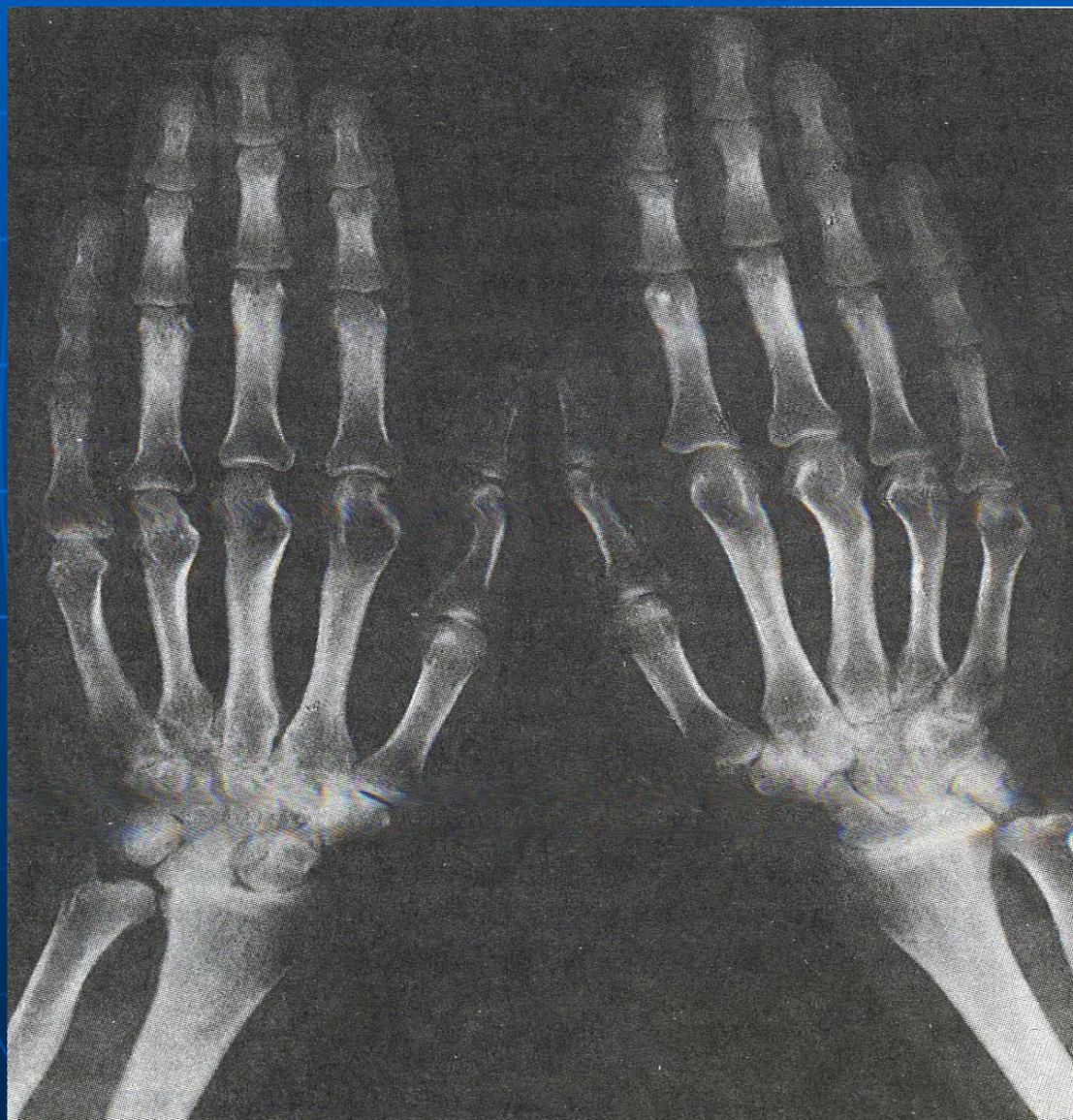
Рентгенологическая диагностика

- *I – стадия: околоуставной остеопороз*
- *II – стадия: остеопороз и сужение суставной щели*
- *III – стадия: остеопороз, множественные узурьы, значительное сужение суставной щели*
- *IV – стадия: то же + костные анкилозы*

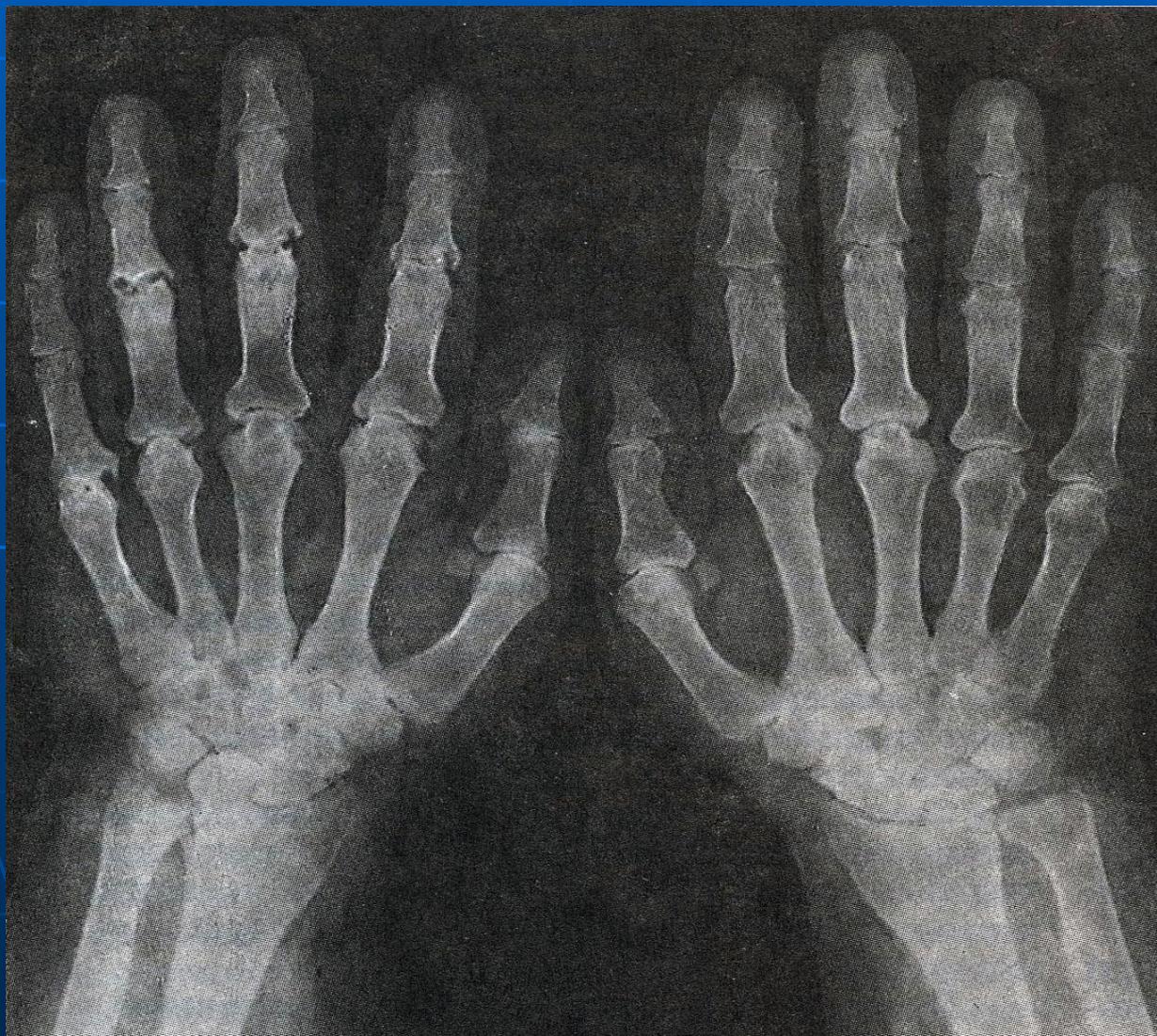
Рентгенологические изменения, характерные для II - стадии РА: остеопороз в области пястно-фаланговых суставов, сужение щелей отдельных проксимальных и дистальных межфаланговых суставов (наблюдение Н. М. Мылова)



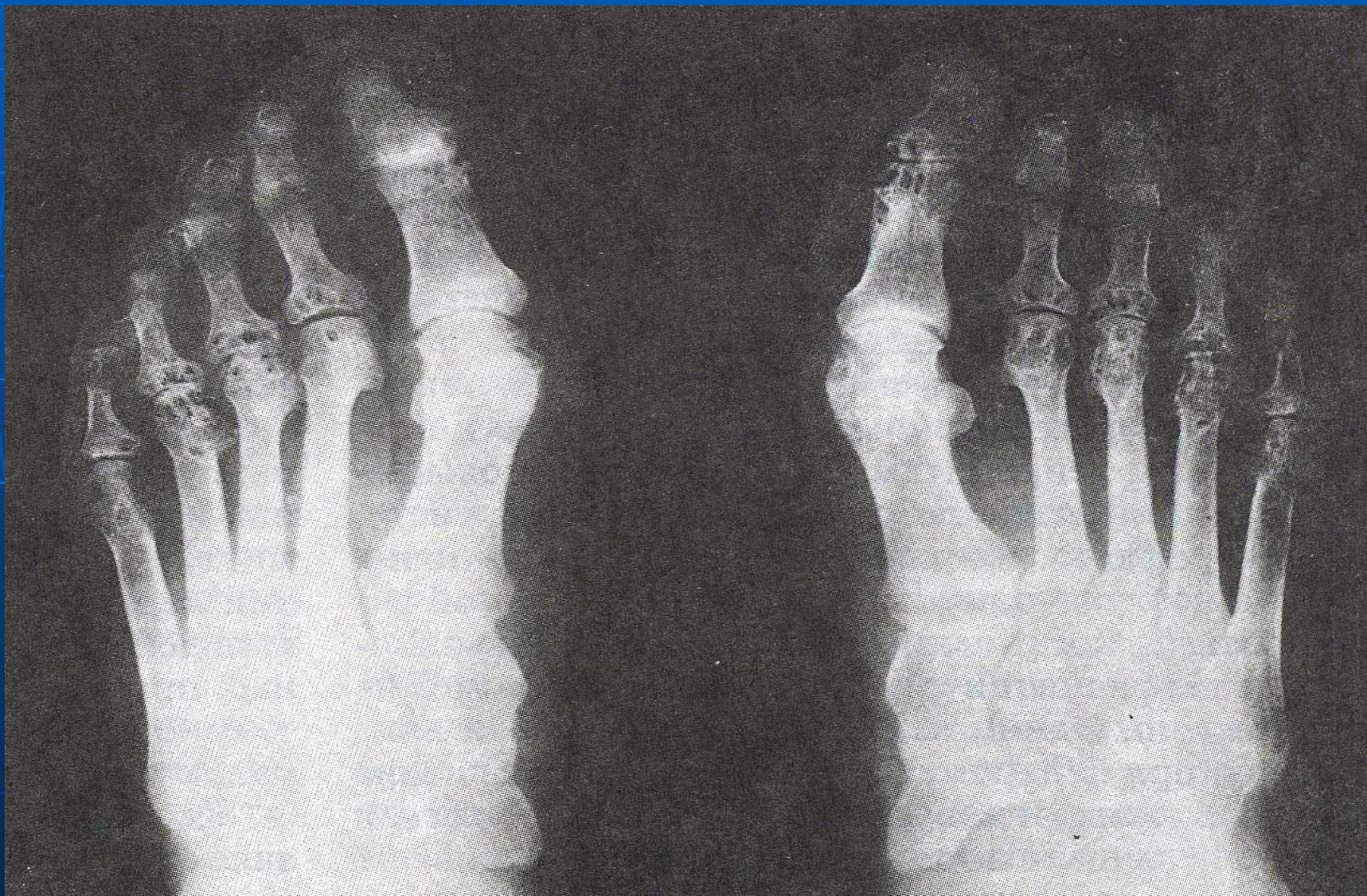
Рентгенологические изменения, характерные для II - стадии РА:
*околосуставной остеопороз, кистовидные просветления костной ткани,
сужение суставных щелей многих суставов, единичные эрозии костей
(наблюдение Н. М. Мылова)*



Рентгенологические изменения, характерные для III - стадии
РА: *распространенный остеопороз, кистовидные просветления костной ткани, сужение суставных щелей большинства суставов, множественные эрозии костей (наблюдение Н. М. Мылова)*



Рентгенологические изменения, характерные для III - стадии РА:
рентгенограмма дистальных отделов стоп, множественные кистовидные просветления костной ткани, выраженные распространенные эрозивные изменения (наблюдение Н. М. Мылова)



Рентгенологические изменения, характерные для IV - стадии РА:
*околосуставной остеопороз, кистовидные просветления костной ткани,
сужение суставных рядов суставов, эрозии отдельных костей, анкилозы
всех межзапястных, большинства запястно-пястных и правого
лучезапястного сустава (наблюдение Н. М. Мылова)*



**Рентгенологические изменения, характерные для *I V - с т а д*
и и РА: множественные эрозии, наиболее выраженные в
дистальных отделах пястных костей; стойкие деформации,
подвывихи и анкилозы**



Определение активности РА

Показатель	Степень активности			
	0	1	2	3
Утренняя скованность	<i>нет</i>	<i>30 мин</i>	<i>До 12 ч</i>	<i>В течении дня</i>
Гипертермия сустава	<i>Нет</i>	<i>незначительная</i>	<i>умеренная</i>	<i>выраженная</i>
Эксудативные изменения	<i>Нет</i>	<i>незначительные</i>	<i>умеренные</i>	<i>выраженные</i>
СОЭ мм/ч	<i>До 12</i>	<i>До 20</i>	<i>До 40</i>	<i>Более 40</i>
α_2-глобулины	<i>До 10</i>	<i>До 12</i>	<i>До 15</i>	<i>Более 15</i>
С-рактивный белок	<i>нет</i>	<i>+</i>	<i>++</i>	<i>+++ и более</i>

- *Активность заболевания оценивается также по:*
 - *Количеству пораженных суставов – DAS 28*
 - *Объему движений в суставе*
 - *Мышечной силе (оценивается по силе сжатия кисти)*
 - *Времени за которое больной проходит 15 м*
 - *Объему выпота в полости сустава*

Диагностические критерии РА американской ассоциации ревматологов (АРА-1988 г.)

Не < 4 из следующих признаков:

Утренняя скованность > 1 часа

Артрит более 3 суставов

Артрит суставов кистей

Симметричный артрит

Ревматоидные узелки

Ревматоидный фактор

Рентгенологические изменения, включающие костные эрозии

Должны быть по крайней мере 6 недель

Специфичность критериев -91,2%

Чувствительность – 89,3%

Классификация РА

Клинико-анатомическая характеристика	Иммунология	Течение болезни	Активность	Рентген. стадия	Нарушение функции	
РА: Полиартрит Олигоартрит Моноартрит		Быстропрогрессирующее	I – низкая	I- околосуставной остеопороз II-	0- сохранена I- сохранена II- профессиональная способность	
РА с системными проявлениями: Поражением ретикулоэндотелиальной системы, легких, серозных оболочек, сердца, глаз, нервной системы, амилоидозом органов		Серопозитивный	Медленно прогрессирующее – 20%	II- средняя	+сужение суставной щели (единичные узурь) III -	утрачена профессиональная способность
Особые формы РА: Псевдосептический синдром синдром Фелти		Серонегативный		III- высокая	+сужение суставной щели, множественные узурь	утрачена способность
РА в сочетании с: ДОА Диффузными болезнями соединительной ткани Ревматизмом			Без заметного прогрессирования	Ремиссия	IV - то же + косные анкилозы	утрачена способность к самообслуживанию
Ювенильный артрит (включая болезнь Стилла)						

Принципы лечения РА

■ Немедикаментозная терапия

- *Обучение больных !!!*
- *Диета* в высоком содержанием полиненасыщенных жирных кислот - рыбий жир (снижение воспалительной активности РА), кальция и витамина Д (профилактика остеопороза), фолиевой кислоты (уменьшение уровня гомоцистеина в сыворотке)
- *Прекращение курения* – ассоциация между количеством выкуриваемых сигарет и позитивностью по РФ, эрозивными изменениями в суставах и появлением ревматоидных узелков, а также поражением *легких у мужчин*.
- *Лечебная физкультура*
- *Массаж*
- *Физиотерапия*
- *Экстрокорпоральные методы очищения крови (плазмаферез, гемосорбция)*

■ Медикаментозная терапия

- *Терапия замедляющая прогрессирование РА (базисная терапия)*
- *Противовоспалительная терапия*
 - НВПС (новые ингибиторы ЦОГ 2)
 - Антицитокиновая терапия
- *Кортикостероидная терапия*
- *Локальная терапия*
 - Наружные мази
 - Внутрисуставные инъекции препаратов

Независимо от стадии заболевания успех лечения РА зависит от взаимопонимания между врачом и пациентом

Т е р а п и я з а м е д л я ю щ а я

п р о г р е с с и р о в а н и е Р А

(базисная терапия)

▣ Аминохинолиновые препараты

- ▣ **Плаквелин** - начальная доза 2—3 таблетки (1т-150 мг) в сутки с едой; при необходимости дозу постепенно повышают. Эффект наступает через 4—12 нед. лечения. После этого дозу постепенно снижают до поддерживающей: 1—2 таблетки в сутки.
- ▣ **Делагил** – 150 мг 1 раз /сутки

▣ Препараты золота

- ▣ Ауротимолат натрия (**Тауредон**) – начальная доза 10 мг/ нед в/м, за 4 недели увеличить до 25 мг/ неделю, затем до 50 мг неделю. Отмена препарата при неэффективности в сумарной дозе 1 г. Побочные действия: сыпь, стоматит, угнетение кроветворения, анафилактические реакции
- ▣ **Ауронофин** – по 3 мг 2 раза в сутки внутрь. При неэффективности - через 3-6 месяцев дозу увеличивают до 3 мг 3 раза в сутки. При дальнейшей неэффективности в течении 3 месяцев препарат отменяют

▣ Пеницилламин –

- ▣ Доза - 250 мг /сутки, каждый месяц добавляя 125 мг до макс. – 1 г/сутки
- ▣ Неэффективен у 1/3 больных
- ▣ Побочные действия – угнетение кроветворения, поражение почек и ЖКТ, лекарственный волчаночный синдром

Базисная терапия (продолжение)

Безусловное достижение в лечении РА является раннее назначение базисных, патогенетически действующих цитотоксических препаратов в сочетании с низкими дозами ГКС. Убедительно доказано, что такая комплексная терапия позволяет улучшить качество жизни и отдаленный прогноз

□ Цитостатики:

□ **Метотрексат** – «золотой стандарт» лечения пациентов с активным РА и неблагоприятным прогнозом, приемлемое соотношение эффективность/токсичность.

- Доза повышается постепенно – от 5 мг в неделю до 7,5 и 10, и даже 15 мг в неделю в сочетании с ГКС, при условии тщательного контроля.
- Побочные эффекты: стоматит, тошнота, диарея, алопеция, уменьшаются при совместном приеме фолиевой кислоты

□ **Азатиоприн**

□ **Циклоспорин А**

□ Сульфасалазин

- относится к наиболее безопасным базисным препаратам
- Доза - назначается с 0,5 г/день в течение недели с еженедельным повышением этой же дозы до 2 г, при хорошей переносимости лечение продолжается годами.

□ **Лейфлюномид** – показание: неэффективность метотрексата в дозе 25 мг/сутки

□ «Антицитокиновая терапия» - Биологическая терапия

- Инфликсимаб (**Ремикейд**) - моноклональные антитела к ФНО – α
- рекомбинантный растворимый антагонист ИЛ-1 (**Anakirna**)

Клинические исследования свидетельствуют о высокой эффективности

Глюкокортикоидная терапия

- **Лечение низкими дозами глюкокортикоидов** (<10 мг/сутки) нередко позволяет адекватно контролировать ревматодное воспаление - показано больным, "не отвечающим" на НПВП или имеющим противопоказания для их назначения в адекватной дозе
- **Пульс-терапия ГКС** (метилпреднизолон, дексаметазон)
 - Показания высокая активность заболевания, ревматоидный васкулит
 - Метилпреднизолон (1 г/сут) в течение 3 дней, а циклофосфамид (5 мг/кг/сут) или метотрексат по 20–40 мг однократно во 2-й день.
 - Курсы нужно проводить каждые 2 нед. в течении 6 нед., с последующим удлинением интервала между введениями (ежемесячно, каждые 3 мес.) – синхронная интенсивная терапия.
 - Тем не менее влияние ее на рентгенологическое прогрессирование поражений суставов не доказано.
- **Локальная терапия ГКС** (препараты пролонгированного действия – триамцинолон, метилпреднизолон, бетаметазон)

Противовоспалительная терапия НВПС

- **Аспирин** - 650 мг/ сутки внутрь, увеличение дозы каждые 5-7 суток до развития клинического эффекта. Запивать щелочным раствором.
- **Диклофенак** («золотой стандарт») – 100-150 мг сутки, оптимальна пролонгированная ретардная форма
- **Кетопрофен** – 300 мг сутки
- **Напроксен** – 1000-1500 мг сутки
- **Ингибиторы ЦОГ-II**
 - **Мелоксикам** – 15 мг/сутки однократно после еды
 - **Целикоксиб** – 200 мг 2 раза в день после еды
 - **Нимесулид** – 200 мг 2 раза в день после еды
 - **Артротек** – диклофенак 50 мг + мезопропростол 200мкг

Основные побочные эффекты: диспепсия, поражение ЖКТ, шум в ушах, крапивница, бронхоспазм, поражение почек, нарушение агрегации тромбоцитов

Локальная терапия НВПС

- Мази, гели, крема -это вспомогательной терапией, направленной на уменьшение дозировок и кратности приема пероральных НПВП с целью профилактики осложнений.
- Эффективная доза локальных препаратов— 10 см полоски крема (мази, геля) на коленные суставы и 2–5 см на локтевые, лучезапястные и "мелкие".
- Препаратов выбора:
 - 2,5% гель кетопрофена
 - 5% крем ибупрофена,
 - 1% водно-спиртовая жировая эмульсия диклофенака диэтиламина.
- Препарат втирается в пораженные суставы легким движением в указанной дозе - 3–4 раза в день.
- Для потенцирования действия НВПС возможно их сочетание с 50% раствором диметилсульфоксида в виде компрессов.
- При неэффективности того или иного препарата в течение 10–14 дней его следует отменить.

Критерии ремиссии

(в течении 2 месяцев следующие признаки)

- Утренняя скованность отсутствует или не превышает 15 мин
- Слабость отсутствует
- Боли в суставах отсутствуют
- Суставы безболезненны
- Отсутствует припухлость суставов и сухожильных влагалищ
- СОЭ в норме

Прогноз

- Ожидаемая продолжительность жизни у больных РА на 3 года ниже у женщин и на 7 лет – у мужчин.
- Причины смерти не отличаются от таковых в общей популяции.
- Смертность у больных РА выше (по сравнению с общей популяцией) от инфекций, поражения почек, ЖКТ и респираторных заболеваний.
- Одна из причин снижения продолжительности жизни у больных РА - субклинически текущий васкулит, приводящий к раннему развитию атеросклероза.
- Наиболее неблагоприятный прогноз у больных с ревматоидным васкулитом. При котором пятилетняя выживаемость составляет 28-40%